

STUDY KOMPUTASI AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN MANGIFERIN SEBAGAI ANTI DIABETES TIPE 1 MENGGUNAKAN METODE HKSA (HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS) DAN PENAMBATAN MOLEKUL

COMPUTATIONAL STUDY OF MANGIFERIN COMPOUND AND ITS DERIVATE AS AN ANTI DIABETIC TYPE 1 USING QSAR (QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP) METHOD AND MOLECULAR DOCKING

*Navy Sealy Ananta Dewi and I Gusti Made Sanjaya**

*Departement of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
State University of Surabaya
Jl. Ketintang Surabaya (60231), telp 031-8298761*

**Corresponding author, telp: 08123055229, email: igmasanjaya@unesa.ac.id*

Abstrak. Telah dilakukan penelitian aktivitas senyawa turunan mangiferin sebagai anti diabetes tipe 1 menggunakan metode HKSA dan penambatan molekul pada protein CD4. Pemodelan molekul dilakukan dengan cara optimasi geometri melalui metode Hartree-Fock (HF) dalam software Avogadro pada basis 6-31G, untuk menstabilisasi struktur dengan tingkatan energi yang paling minim. Untuk perhitungan deskriptor elektronik, sterik, dan hidrofobik menggunakan software NWchem, Swiss ADME, dan ChemDraw 15.0 dengan teori HF. Perhitungan statistik berdasarkan metode regresi linier berganda dengan menggunakan program SPSS 20.0 for Windows. Analisis statistik dilakukan berdasarkan persyaratan statistik dan kelengkapan prediktor Hansch dari beberapa model persamaan sehingga didapatkan model persamaan terbaik. Penambatan molekul senyawa mangiferin dan turunannya dengan protein CD4 menggunakan software Autodock Tool 4.2, ChemBio 3D, dan Pymol 4.0. Hasil penelitian dari pemodelan berdasarkan HKSA menunjukkan bahwa model persamaan terbaik adalah sebagai berikut:

$$\text{LogP} = -33.320 - (19.8699) * E_{\text{HOMO}} + (0.6745) * \text{dipol} - (12.8913) * \text{surfaces} + (22.1723) * \text{volume} - (0.2885) * E_{\text{LUMO}} - (0.0003) * E_{\text{hidrasi}} \quad (n = 10 ; m = 6 ; R = 0,993 ; R^2 = 0,987 ; \text{Adj } R^2 = 0,961 ; \text{SEE} = 0,21989 ; \text{rasio } F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 8,94)$$

Dari jumlah total 10 deskriptor, terdapat 6 deskriptor yang memengaruhi aktivitas anti diabetes tipe 1 senyawa mangiferin dan turunannya. Model persamaan digunakan untuk meningkatkan aktivitas 10 senyawa mangiferin dan turunannya. Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa yang memiliki afinitas peningkatan dan konstanta penghambatan terbaik masing – masing sebesar -4,25 Kcal/mol dan 770,56 nM senyawa tersebut adalah homomangiferin.

Kata kunci : Diabetes Tipe 1, Senyawa Mangiferin dan Turunannya, HKSA, HF, Penambatan Molekul, Regresi Linier Berganda, dan Score Docking.

Abstract. The research of the activity in mangiferin compound and its derivate and an anti diabetic type 1 using QSAR method and molecular docking at CD4 protein. Molecular docking has been done by optimizing geometry using Hartree-Fock method in Avogadro program in 6-31G basis, for stabilizing structure with lowest level energy. For calculation of electronic descriptor, steric and hydrophobic is using program NWchem, Swiss ADME and ChemDraw 15.0 with HF theory. Stastic calculation based on multiple linier regression method using SPSS 20.0 for Windows program. Statistic analysis has been done based on statistic condition and Hansch's predictor completeness from some of equation models so it obtained the best equation model. Molecular docking of mangiferin compound and its derivate with CD4 protein using Autodock Tool 4.2 program, ChemBio 3D and Pymol 4.0. The result of the research on modeling based on QSAR showed that the best equation model as follow.

$$\text{LogP} = -33.320 - (19.8699)*E_{HOMO} + (0.6745)*\text{dipol} - (12.8913)*\text{surfaces} + (22.1723)*\text{volume} - (0.2885)*E_{LUMO} - (0.0003)*E_{hidrasi} \quad (n = 10 ; m = 6 ; R = 0,993 ; R^2 = 0,987 ; \text{Adj } R^2 = 0,961 ; \text{SEE} = 0,21989 ; \text{rasio } F_{hitung}/F_{tabel} = 8,94)$$

The sum of 10 descriptor, there are 6 descriptor are found that effecting the activity of anti diabetic type 1 of mangiferin compound and its derivate. The equation model is used for increasing 10 activity of mangiferin and its derivate. The result of molecular docking showed that compound which has the best increasing of affinity and inhibitor constant is homomangiferin that has a value -4,25 Kcal/mold and 770,56 nM, respectively.

Keyword : Type 1 Diabetic, Mangiferin compounds and its derivatives, QSAR, HF, Multiple Linear Regression, Molecular Docking, Docking Score.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya [1]. Bila terjadi gangguan pada kerja insulin, keseimbangan tersebut akan terganggu sehingga kadar glukosa darah cenderung naik. Gejala bagi penderita diabetes mellitus adalah dengan keluhan banyak minum (polidipsi), banyak makan (poliphagia), banyak buang air kecil (poliuri), badan lemas serta penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya [2].

Di Indonesia ada dua jenis utama diabetes mellitus yang paling sering ditemui, yaitu diabetes mellitus tergantung insulin atau tipe 1 dan diabetes mellitus tidak tergantung insulin atau tipe 2. Kebanyakan penderita diabetes mellitus tipe 1 mendapatkan penyakit ini pada usia muda. Biasanya penderita diabetes mellitus yang termasuk dalam kelompok ini mendapatkan penyakitnya secara tiba-tiba. Produksi insulin oleh pankreas sangat sedikit dan tidak mencukupi sehingga tergantung pada pemberian insulin dari luar. Penyakit ini tidak dapat dikendalikan tanpa menggunakan insulin sehingga setiap penderita harus disuntik insulin [3].

Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh penghancuran total sel β pankreas. Hal tersebut dapat terjadi karena didalam sel β pankreas terdapat sel $CD4^+$ T dan sel $CD8^+$ T. Kedua sel tersebut sangat berperan dalam penghancuran sel β pankreas. Sel $CD4^+$ T dapat menjadi reaktif dan menstimulasi sel

$CD8^+$ T untuk menyerang sel β pankreas, dengan demikian sel β pankreas menjadi rusak dan tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang normal [4].

Penderita penyakit diabetes mellitus menurut pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI, terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes pada tahun 2013. Pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang. Meningkatnya jumlah tersebut diantaranya belum terdiagnosis, sehingga terancam berkembang menjadi komplikasi tanpa disadari dan tanpa pencegahan. Selain itu biaya pengobatan yang mahal dan obat yang digunakan juga mahal seringkali menyebabkan penyakit diabetes tidak dapat ditangani dengan baik, sehingga bisa mengakibatkan kematian pada penderita penyakit diabetes.

Dewasa ini, beberapa tanaman obat telah dilaporkan sebagai obat diabetes dan telah digunakan secara empiris. Tanaman-tanaman tersebut bekerja sebagai obat antidiabetes dengan mempengaruhi glukosa darah melalui mekanisme kerja yang berbeda, mulai dari peningkatan kualitas dan kuantitas dari sel β pankreas dengan mempercepat regenerasi sel serta dengan memperbaiki kerja insulin [5].

Salah satu bahan alami yang banyak digunakan sebagai obat tradisional dan dipercayai dapat mengobati berbagai macam penyakit adalah buah manggis (*Garcinia Mangostana L.*) [6][7][8]. Kulit buah manggis memiliki khasiat sangat tinggi karena mengandung xanthon sekitar 123,97 mg/100

mL. Senyawa ini tidak terdapat pada buah – buahan lain. Ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia Mangostana L*) memiliki efek antidiabetes dengan cara menetralkan radikal bebas, mencegah kerusakan sel β pankreas dan menurunkan gula darah ke level normal [9].

Penggunaan metode HKSA, senyawa yang akan disintesis di desain terlebih dahulu berdasarkan hubungan antara sifat – sifat kimia serta fisik molekul dengan aktivitas biologisnya menggunakan hubungan tersebut untuk memprediksi aktivitas teoritik suatu senyawa [10][11]. Hasil yang diperoleh dalam penggunaan metode HKSA adalah model persamaan dari parameter sifat fisiko kimia senyawa uji yang telah diolah secara statistik melalui metode regresi linier berganda.

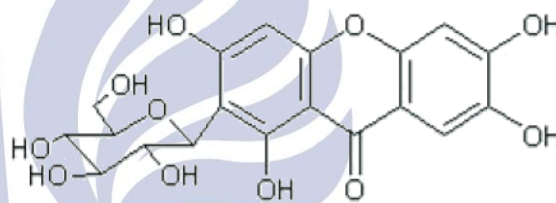
Penentuan aktivitas selanjutnya dilakukan menggunakan metode penambatan molekul untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas pengikatan reseptor (protein) dengan ligan. Senyawa turunan mangiferin digunakan sebagai ligan yang akan diprediksi hasil penambatannya dengan suatu makromolekul, yaitu CD4 yang merupakan ko-reseptor dalam rangsangan sel imun, kemudian di visualisasi dan dilihat interaksi ligan dan makromolekulnya menggunakan program *Discovery Studio Visualizer (DSV)*. Hasil dari penelitian ini, diharapkan akan mendapatkan ligan dengan prediksi aktivitas yang baik untuk pengobatan antidiabetes tipe 1 dengan metode HKSA dan penambatan molekul pada protein CD4.

Metode ini merupakan salah satu awal dari pengujian suatu senyawa yang terkait dengan metode penyembuhan penderita penyakit diabetes mellitus. Hal ini mendukung perkembangan teknologi berbasis komputasi. Pengembangan kimia komputasi, terdapat beberapa cara agar menjadikan suatu reaksi dapat berlangsung sesuai tanpa adanya hambatan terhadap metabolisme tubuh manusia, dalam hal ini penderita diabetes.

METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini, digunakan alat dan bahan yaitu seperangkat computer dengan spesifikasi

prosesor Intel® Core i3, HDD 500GB, RAM 4GB, VGA Card 2 GB, serta server 4 GB. Sedangkan untuk peranti lunak yang digunakan adalah Ubuntu Linux 10.0. Perangkat lunak untuk modeling awal molekul menggunakan Avogadro 1.2.0, kemudian perhitungan molekul HKSA menggunakan NWchem yang diselesaikan dengan CADD, pembuktian dan visualisasi docking menggunakan Autodock 1.5.6. Software Autodock Tool 1.5.6 digunakan untuk menentukan posisi ligan yang sesuai dengan reseptornya. Autodock Tool 1.5.6 digunakan untuk menghitung nilai afinitas terendahnya dengan penentuan parameter dalam molecular docking. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa mangiferin yang ditunjukkan pada gambar 1 dan turunannya yang ditunjukkan pada tabel 1.



Gambar 1. Senyawa Mangiferin

Tabel 1. Senyawa Mangiferin Dan Turunannya

ID Senyawa	Nama Senyawa Turunan
1	Mangiferin
2	Mangiferin Calcium Salt
3	Mangiferin Barberine Salt
4	Homomangiferin
5	Momangiferin
6	Senyawa 6
7	Senyawa 7
8	Senyawa 8
9	Senyawa 9
10	Senyawa 10

Prosedur Penelitian

1. Penentuan model persamaan HKSA

Langkah pertama yang dilakukan pada proses ini adalah membuat struktur 3 dimensi dari senyawa mangiferin dan turunannya dengan

bentuk serta konfigurasiya menggunakan program Avogadro 1.2.0. Kemudian, masing-masing senyawa dioptimasi geometri dan selanjutnya predictor dikalkulasi sesuai persamaan Hansch dengan NWchem. Hasil dari prosedur tersebut kemudian dianalisis dengan metode statistik menggunakan program SPSS 20.0 for Windows untuk mengetahui sifat fisikokimia dari setiap turunan senyawa.

2. Penambatan Molekul

Proses pemisahan molekul air dan ligan atau residu non-standar dilakukan setelah pembentukan molekul didapat. Optimasi makromolekul menggunakan program Autodock Tool 1.5.5 yang meliputi penambahan atom hydrogen dan pengaturan grid box parameter untuk menentukan lokasi penambatan molekul ligan. Hasil optimasi disimpan dengan format [.pdbqt].

Struktur dibuat dalam 3 dimensi melalui program ChemOffice Bio 3D disimpan dalam format [.mol] dikonversi menjadi [.pdb] dan dioptimasi struktur ligannya dengan Autodock Tool 1.5.6 dengan hasil optimasi disimpan dalam format [.pdbqt].

Hasil kalkulasi penambatan molekul dilihat dari format output [.dlg] lalu dipilih energi afinitas terendah. Visualisasi posisi ligan menggunakan program Pymol untuk mengetahui kecocokan situs tambat pada ligan dan protein dalam bentuk 3D.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Komputasi Senyawa Mangiferin dan Turunannya

Pemodelan molekul, menghasilkan perhitungan deskriptor elektronik, sterik, dan hidrofobik dari program NWchem melalui teori HF (Hartree-Fock) berbasis 6-31G. Deskriptor elektronik diwakili oleh nilai HOMO dan LUMO. Sedangkan nilai deskriptor sterik diwakili oleh volume molekul dan luas permukaan molekul.

Deskriptor hidrofobik diwakili oleh nilai logP yang dihitung menggunakan program ChemDraw Professional 15.0. Ketiga

deskriptor tersebut disajikan pada tabel 2 dan tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 2. Deskriptor Elektronik Dan Hidrofobik

ID Senyawa	E lumo (eV)	E homo (eV)	cLog P
1	-0,035084	-0,204158	1
2	-0,23249	-0,178484	-0,74
3	-0,036836	-0,184544	-1,87
4	-0,035619	-0,206158	0,44
5	-0,034472	-0,204954	-0,4
6	-0,036394	-0,202885	0,6
7	-0,036469	-0,202802	1,13
8	-0,036236	-0,202335	1,84
9	-0,035527	-0,204492	0,91
10	-0,035841	-0,205508	1,31

Tabel 3. Deskriptor Sterik

ID Senyawa	Luas Permukaan Molekul (\AA^2)	Volume Molekul (\AA^3)
1	390,644	221,723
2	396,466	222,106
3	409,105	229,458
4	407,19	231,069
5	392,409	222,697
6	441,204	250,201
7	465,519	263,183
8	515,006	297,001
9	458,256	258,253
10	481,074	271,275

2. Hasil Analisis Aktivitas (HKSA)

Senyawa Mangiferin dan Turunannya

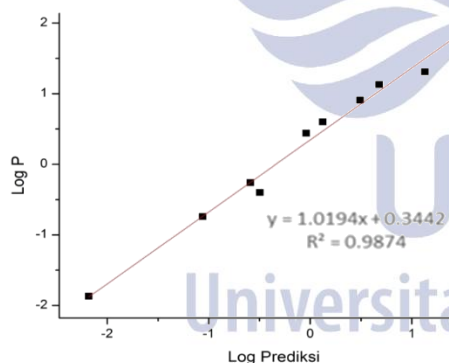
Metode analisis statistik yang digunakan adalah regresi linear dengan variabel bebas yaitu prediktor elektronik, sterik, dan hidrofobik yang terdiri dari 10 prediktor, yakni 5 prediktor elektronik, 4 prediktor sterik, dan 1 prediktor hidrofobik. Sedangkan variabel tergantung adalah nilai log P. Variabel bebas yang digunakan dalam pengolahan analisis regresi linear untuk mengetahui kontribusi secara terpisah ataupun kolektif dua atau lebih prediktor terhadap variabel tergantung Log P, maka jenis regresi yang digunakan adalah regresi linear berganda.

Tabel 4. Data Parameter Statistik Model Persamaan

Model	Variabel	R	R ²	Adj R ²	SEE	Sig.	F	F _{hitung} / F _{tabel}
1	PSA, Dipol, E hidrasi, E _{HOMO} , E _{LUMO} , Surfaces, Volume	0,994	0,988	0,944	0,26281	0,043	22,789	19,36
2	Dipol, E hidrasi, E _{HOMO} , E _{LUMO} , Surfaces, Volume	0,993	0,987	0,961	0,21989	0,006	37,955	8,94
3	Dipol, E hidrasi, E _{HOMO} , E _{LUMO} , Volume	0,993	0,986	0,969	0,19607	0,001	57,240	6,26
4	Dipol, E _{HOMO} , E _{LUMO} , Surfaces, Volume	0,992	0,985	0,973	0,18366	0,000	81,437	5,19
5	E _{HOMO} , E _{LUMO} , Volume	0,992	0,984	0,977	0,17010	0,000	126,518	4,76

Berdasarkan pertimbangan keterwakilan prediktor Hansch dan kriteria statistik pada tabel 4 yakni R², Adj R², SEE, Signifikansi, F, rasio F_{hitung}/F_{tabel}, dapat digunakan untuk memilih model persamaan 2 sebagai model persamaan yang terbaik. Model 2 dapat dituliskan dalam persamaan matematis sebagai berikut :

$$\text{Log P} = -33,320 - (19,8699) \cdot E_{\text{HOMO}} + (0,6745) \cdot \text{Dipol} - (12,8913) \cdot \text{Surfaces} + (22,1723) \cdot \text{Volume} - (0,2885) \cdot E_{\text{LUMO}} - (0,0003) \cdot E \text{ hidrasi}$$

**Gambar 2.** Grafik Perbandingan Log P secara komputasi dan Log P menggunakan model persamaan

Nilai log P berkaitan dengan distribusi senyawa mangiferin dan turunannya dalam tubuh. Semakin besar nilai log P senyawa akan cenderung berada pada fase non polar daripada fase polar, yang berarti senyawa tersebut hanya semakin mudah untuk menembus membran biologis sehingga dapat berikatan dengan reseptor, apabila nilai log P

semakin kecil, senyawa akan cenderung berada pada fase polar daripada fase non polar, yang berarti senyawa tersebut hanya larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membran biologis sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor [12].

Nilai Log P pada gambar 2 sebagai nilai yang mendekati pola nilai dipengaruhi oleh penjumlahan dari semua unsur dalam persamaan yang merupakan nilai aktivitas berdasarkan pola besaran tiap variabel bebas yang berasal dari persamaan 2 mempunyai kekuatan terhadap nilai Log P yang dianggap menyerupai pola nilai aktivitas biologis (LD50) sebesar 98% dan terdapat $\pm 2\%$ variasi yang tidak dapat dijelaskan hubungannya atau dengan kata lain masih terdapat variabel – variabel (sifat fisikokimia) lain yang berpotensi dalam penentuan korelasi senyawa turunan mangiferin, dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Validasi Model Aktivitas Antidiabetes Tipe 1

ID Senyawa	$y_{\text{lab}} - y_{\text{prediksi}}$	$(y_{\text{lab}} - y_{\text{prediksi}})^2$
1	0.329075276	0.108291
2	0.320158256	0.102501
3	0.311031592	0.096741
4	0.479161436	0.229596
5	0.095417668	0.009105
6	0.475324434	0.225933
7	0.451193092	0.203575
8	0.372754326	0.138946
9	0.41943556	0.175926

10

0.179704008

0.032294

3. Penambatan Molekul

Molecular Docking merupakan teknik analisis yang dilakukan untuk mengetahui potensi suatu senyawa terhadap protein target didalam tubuh manusia. Melalui teknik ini dapat diketahui potensi suatu senyawa mangiferin dan turunannya berpotensi sebagai obat antidiabetes melalui situs pengikatan pada protein target. Penambatan molekular yang telah dilakukan pada senyawa mangiferin dan turunannya dengan protein CD4 menggunakan software Autodock 1.5.6 dapat diketahui potensi senyawa tersebut sebagai kandidat obat berdasarkan nilai afinitas pengikatannya.

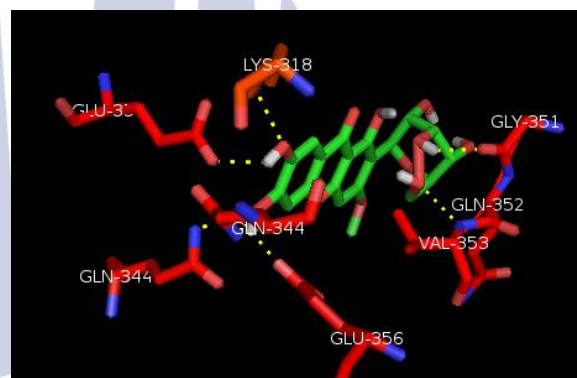
Energi ikat yang lebih rendah menandakan bahwa suatu senyawa tersebut membutuhkan energi yang sedikit untuk melakukan pengikatan atau interaksi. Hal tersebut dapat berarti bahwa nilai energi ikat yang lebih rendah dapat meningkatkan potensi untuk melakukan pengikatan dengan protein target. Konstanta inhibitor (K_i) merupakan indikasi seberapa kuat penghambatan substrat dan inhibitor dalam mengikat enzim. Semakin kecil nilai K_i maka semakin besar afinitas pengikatan untuk menghambat aktivitas suatu enzim [13]. Berikut adalah nilai energi ikat dan konstanta inhibitor.

Tabel 6. Nilai Energi Ikatan dan Konstantan Inhibitor

ID Senyawa	Energi Ikatan (Kcal/mol)	Konstanta Inhibitor (nM)
1	-5,8	56,4
2	-5,45	100,86
3	-6,51	16,88
4	-4,25	770,56
5	-5,62	75,75
6	-5,14	170,12
7	-5,01	212,06
8	-5,69	67,4
9	-4,79	309,27
10	-5,32	126,55

Tabel 6 diatas dapat dilihat bahwa nilai energi ikat yang paling rendah dimiliki oleh senyawa turunan mangiferin pada ID senyawa 4 dengan nilai -4,25. Senyawa tersebut juga memiliki konstanta inhibitor yang terbesar daripada yang lain yaitu sebesar 770,56 nM. Hal ini membuktikan bahwa ID senyawa 4 merupakan kandidat obat antidiabetes terbaik dalam menghambat protein CD4 dalam tubuh, karena jika nilai konstanta inhibitorynya tinggi, maka dapat mengurangi kereaktifan suatu protein.

Hasil visualisasi penambatan molekular menggunakan software Autodock 1.5.6 menunjukkan bahwa senyawa alami berinteraksi dengan protein target melalui interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen pada asam amino tertentu. Gambar 4 berikut merupakan hasil visualisasi dari senyawa mangiferin dan turunannya terhadap protein CD4 yang disertai dengan residu asam amino yang terlibat.



Gambar 3. Penambatan Molekul Senyawa Mangiferin dan Protein CD4

KESIMPULAN

Hasil dari HKSA senyawa turunan mangiferin adalah sebagai berikut :

$$\text{Log P} = -33,320 - (19,8699) \cdot E_{\text{HOMO}} + (0,6745) \cdot \text{Dipol} - (12,8913) \cdot \text{Surfaces} + (22,1723) \cdot \text{Volume} - (0,2885) \cdot E_{\text{LUMO}} - (0,0003) \cdot E_{\text{hidrasi}}$$

ID senyawa 4 dengan nilai -4,25. Senyawa tersebut juga memiliki konstanta inhibitor yang terbesar daripada yang lain yaitu sebesar 770,56 nM. Hal ini membuktikan bahwa ID senyawa 4 merupakan kandidat obat antidiabetes terbaik dalam menghambat protein CD4 dalam tubuh, karena jika nilai konstanta inhibitorynya tinggi, maka dapat mengurangi kereaktifan suatu protein.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo, A., dkk. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 5*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

2. Badawi, H. 2009. *Melawan Dan Mencegah Diabetes*. Yogyakarta : Araska.
3. Corwin, A. 2000. *Terapi dan Ramuan Tradisional Untuk Hipertensi*. Jakarta : Agro Medika Pustaka.
4. Wallberg, Maja and Anne Cooke. 2013. *Immune Mechanisms In Type 1 Diabetes*. UK : Department of Pathology, University of Cambridge.
5. Jelodar GA, Malki M, Motadayen SS. (2005). *Effect Of Fenugreek, Onion And Garlic Onblood Glucose And Histopathology Of Pancreas Of Alloxan Induced Diabetic Rats*. Indian J, Med. Sci., 52:54-69.
6. Moongkarndi P, et al. (2004). *Antiploriferation, Antioxidant, And Induction Of Apoptosis By Garcinia Mangostana On SKBR3 Human Breast Cancer Cell Line*. Journal Ethnopharmacol. 90:161-166.
7. Poeloengan, Masniari dan Praptiwi. (2010). *Uji Aktifitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (Garcinia Mangostana L.)*. Media Litbang Kesehatan. 20:65-9.
8. Jiang DJ, Dai Z, dan Li YJ. (2004). *Pharmacological Effects Of Xanthones As Cardiovasculer Protective Agents*. Cardiovasculer Drug Review. 22:91-02.
9. Wulandari, H.I. 2015. *Effectivity Mangosteen Rind (Garcinia Mangostana L.) To Decrease Blood Glucose Level*. Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Lamapung : Lampung.
10. Kubinyi, Hugo. 1993. *QSAR Parameters*. (online). <http://www.kubinyi.de>. Diunduh pada tanggal 07 Februari 2017.
11. Saleh, Wahidin. 2015. *Studi QSAR Anti-Tuberkulosis Senyawa Amidasi Etil p-metoksisinamat dengan Pendekatan Hansch dan Molecular docking pada Enzim Inh A*. Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.
12. Nindita, Loita Datu dan I Gusti Made Sanjaya. 2014. *Modeling Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas (HKSA) Pinocembrin Dan Turunannya Sebagai Anti Kanker*. Surabaya : UNESA Journal Of Chemistry. Vol. 3, No.2 : 26-34.
13. Pujiastuti, Muazah Wahyu dan I Gusti Made Sanjaya. 2017. *Penentuan Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin Sebagai Antidiabetes Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Secara In Silico*. Surabaya : UNESA Journal Of Chemistry. Vol. 6, No.3 : 172-176.